Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster (Westf.)
Direktor: Professor Dr. Lendle.

# Ueber die Beeinflussung des Erregungsstadiums der narkotischen Gifte.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU
———— MÜNSTER (WESTF.) ————

vorgelegt von

**Werner Müllmann**
aus Papenburg (Ems).

1937

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei von Robert Kleinert in Quakenbrück.

Dekan: Professor Dr. med. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. Haarmann

Korreferent: Professor Dr. med. Lendle

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit gewidmet!

Vor einigen Jahren hat Schlüter[1]) über die Unterdrückbarkeit der Aetherexzitation Versuche angestellt und dabei gefunden, daß eine Reihe von eigentlichen Schlafmitteln ohne Wirkung war. Bei seinen Untersuchungen mit Chloralhydrat, Paraldehyd, Urethan und Chloreton verwandte er Dosen, bei denen entweder Seitenlage oder tiefer Schlaf erreicht wurde. Stellte er dann in dem Untersuchungsgefäß eine Aetherkonzentration her, bei der normale Tiere deutliche Exzitation bekamen, ohne die eigentliche Narkose zu erreichen, so beobachtet er nicht nur kein Ausbleiben der Exzitation, sondern die Tiere wurden durch die Aetherwirkung aus dem Schlafmittelschlaf erweckt. Die Exzitation klang dann ab und wurde durch ein narkoseähnliches Bild abgelöst, das offenbar auf einer Summation von Aether und Schlafmittelwirkung zurückzuführen ist. Wurden die Tiere dann in ätherfreie Luft gebracht, so kam es erneut zu einer Exzitation, „Aufweckexzitation", und dann trat wieder die reine Schlafmittelwirkung in ihrer ursprünglichen Tiefe ein.

Aus diesen Feststellungen schließt Schlüter, der sich ausführlich mit den im Schrifttum niedergelegten Deutungsversuchen des Exzitationsstadiums — echte Erregung oder Lähmung von Hemmungen — auseinandersetzt, daß die Exzitation durch Narkotika durch ihre Gegenwirkung gegen den Schlafmittelschlaf als echte Erregung aufgefaßt werden müsse.

Wenn in dieser ersten Versuchsreihe Schlüter also den Antagonismus zwischen Aethererregung und Schlafmittelwirkung dartun konnte, hatte er ein unerwartetes Ergebnis in einer zweiten Versuchsreihe, die er mit Mitteln anstellte, die einerseits ihrer pharmakologischen Wirkung nach in die Gruppe der zentralerregenden Mittel gehören und von denen andererseits ihre Gegenwirkung gegen den Schlafmittelschlaf bekannt ist.

Eine Vorbehandlung mit Pyramidon, Hexeton und Coffein hob die Exzitation durch Aether auf. Dabei gehören alle drei zur Gruppe der Krampfgifte, und die durch sie hervorgerufenen Krämpfe können durch Narkotika unterdrückt werden. Schlüter erhebt also den eigenartigen Befund, daß zwei Erregungswirkungen sich gegenseitig unterdrücken können, während bei der gleichzeitigen Einwirkung der zentral einwirkenden Schlafmittel und Narkotika sich die Erregungswirkung des Exzitationsstadiums durchsetzt.

---

[1]) Schlüter, H.: Arch. f. d. exp. Path. u. Pharm., Bd. 149, S. 296, 1930.

An diesem Beispiel lassen sich bereits die Schwierigkeiten ersehen, die einer schematischen Einteilung zentralwirkender Mittel in erregende und lähmende gegenüberstehen. Auf weitere Schwierigkeiten hat vor kurzem Freund[2]) hingewiesen. Bekanntlich ist in dem Erregungsstadium der Narkotika die Schmerzempfindung bereits aufgehoben, im Schlafmittelschlaf dagegen noch erhalten. Vor allem bei den Barbitursäuren läßt sich sogar trotz des Schlafes eine Reflexübererregbarkeit auf Schmerzreize feststellen, die sicher z. T. als Schmerzempfindung gedeutet werden muß, wie durch Senff[3]) im Tierversuch gezeigt worden ist. Freund weist auch darauf hin, daß die schmerzstillenden Antipyretika Krampfgifte sind (Schnepel)[4]) und daher zu den zentralerregenden Stoffen gehören.

Auf Grund neuerer Feststellungen mit einer Versuchsanordnung, die am Menschen vergleichende Untersuchungen über schmerzstillende Wirkung gestattet, konnte Freund[5]) zeigen, daß die meisten Schlafmittel die Schmerzempfindung nicht beeinflussen und nur einige dabei eine Ausnahme machen. Das gilt natürlich nur für die zur Erleichterung des Schlafs ausreichenden Dosen, nicht aber für die großen Dosen, nach denen, wie aus ihrer intravenösen Anwendung bekannt ist, ein narkoseähnlicher Zustand eintritt. Dagegen bewirken einige zentralerregende Mittel wie Coffein und Octin (auch das Codein gehört hierher) eine deutliche Schmerzstillung und verstärken außerdem die analgetische Wirkung der Antipyretika.

Eine weitere Schwierigkeit zeigt sich bei der Kombinationswirkung der Antipyretika und Schlafmittel. Im allgemeinen wurde bisher angenommen, daß zwischen Pyramidon und Antipyrin einerseits und den Barbitursäurederivaten andererseits ein Antagonismus derart besteht, daß die schlafmachende Wirkung durch die erregenden Antipyretika herabgesetzt wird und daß außerdem eine gegenseitige Entgiftung eintritt.

Durch die oben angeführten Untersuchungen wurde festgestellt, daß auch die schmerzstillende Wirkung der Antipyretika durch Barbitursäuren antagonistisch beeinflußt wird, und zwar umso stärker, je höher die Dosierung der Barbitursäuren dabei ist. Nur kleinste Barbitursäuremengen beeinflussen die analgetische Wirkung der Antipyretika wenig. Auf der anderen Seite verhalten sich die Schlafmittel, die sich vom Harnstoff oder Alkohol ableiten, ganz anders. Obwohl sie ebensowenig wie die Barbitursäuren die Schmerzempfindung herabsetzen, verstärken sie die analgetische Wirkung der Antipyretika in geeigneten Mischungsverhältnissen. Darüber hinaus konnte aber gezeigt

---

[2]) Freund, H.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1936, Bd. 180, S. 209.
[3]) Senff, W.: Inaugural-Diss. Münster 1935.
[4]) Schnepel: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 127, S. 236, 1927.
[5]) Freund: l. c. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 180 S. 209, 1936.

werden (Strangmeier[6])), daß Abasin und Adalin, ebenso wie früher schon beim Bromural nachgewiesen war (Stuve Nyborg[7])), durch toxische Dosen Pyramidon und Antipyrin auch in ihrer schlafmachenden Wirkung verstärkt werden. Damit ist also bewiesen, daß die zentral erregenden Antipyretika eine Gruppe von Schlafmitteln antagonistisch beeinflussen und eine andere Gruppe synergische verstärken. Auch hieraus ergibt sich also die Unmöglichkeit, aus der Zugehörigkeit zur Gruppe der zentralerregenden Mittel ohne weiteres auf eine Gegenwirkung gegen zentrale Lähmungen zu schließen. Dies ist also ein Gegenstück zu den Feststellungen Schlüters.

Die folgenden Versuche hatten die Aufgabe, die Ergebnisse Schlüters noch einmal einer Nachprüfung zu unterziehen. Besonders sollte dabei eine andere Erregungswirkung aus dem pharmakologischen Wirkungsbilde zentrallähmender Mittel mitberücksichtigt werden. Wie die Exzitation zur Anfangswirkung der Narkotika gehört, so findet sich — besonders stark im Tierversuch, aber auch gelegentlich beim Menschen — bei nicht zu tiefer Wirkung der Barbitursäuren ein Erregungsstadium. Dieses ist am Tier im wesentlichen eine erhebliche Reflexsteigerung. Sie wird im allgemeinen auf die Lähmung reflexhemmender zentralnervöser Apparate zurückgeführt. Auch die Exzitation durch Narkotika wird bekanntlich ähnlich gedeutet. Wie aber aus Schlüters Versuchen hervorgeht, kann sie gegen die Schlafmittelwirkung der Hypnotika wirksam werden und wird andererseits durch zentralerregende Mittel beim Tier unterdrückt. Es sollte daher der Versuch gemacht werden, ob sich auch die Erregungswirkung der Barbitursäuren ähnlich beeinflussen läßt wie die Aetherexzitation.

In den nun folgenden Aetherversuchen wurde in Anlehnung an die von Schlüter angegebene Methode verfahren. Als Versuchstiere wurden weiße Mäuse verwandt, da sich Meerschweinchen und Kaninchen wegen der schwierigen Erkennbarkeit des Aethererregungsstadiums als ungeeignet erwiesen. Zu den Versuchen mit Pyramidon und Coffein, von denen, wie bereits oben erwähnt, schon Schlüter feststellte, daß sie in geeigneten Mengen das Aetherexzitationsstadium vollständig unterdrücken, kamen noch Versuche mit Codein, Morphin, Cardiazol und Strychnin hinzu. Wie aus den Tabellen hervorgeht, wurde so verfahren, daß zunächst eine sowohl dem Volumen als auch der Konzentration nach geeignete Menge eines der oben genannten Mittel subkutan injiziert wurde. Die in den Versuchen angegebenen Dosen beziehen sich immer auf 1 g Maus. Nach einer gewissen Einwirkungszeit wurden die Tiere jeweils mit einem unvorbehandelten Kontrolltier in ein Glasgefäß von etwa 10 l gesetzt, welches luftdicht verschlossen wurde und durch dessen Verschluß eine bestimmte Aether-

[6]) Strangmeier: Inaugural-Diss. Münster 1935.
[7]) Stuve Nyborg: Svenska Läkartidningen 1926, Nr. 24.

menge mittels einer Kanüle hineinverstäubt wurde. Es stellte sich nun bei diesen Versuchen heraus, daß mit Ausnahme der Morphinversuche dieselben Ergebnisse zutage traten wie beim Coffein und Pyramidon, daß nämlich die Aetherexzitation in allen Fällen unterdrückt wurde, ebenfalls die Ausgangsexzitation.

**Coffein — Aetherversuch.**

Die Coffeindosen lagen zwischen 0,7 und 0,1 mg. Dabei war 0,15 mg etwa diejenige Menge, welche die Aetherexzitation nicht mehr unterdrückt. Die tödliche Dosis begann bei 3,5 mg. Wie schon Schlüter beobachtete, zeigte sich folgendes Zustandsbild, daß nämlich die Tiere zwar äußerlich ruhig schienen, aber auf Schreckreize, besonders auf hohe Töne, stark reagieren. Außerdem zeigte sich die als Fallphänomen beschriebene Erscheinung, die darin besteht, daß die Tiere beim Fallenlassen in tetanische Krämpfe ausbrechen. Nach Zugabe von Aether geriet das Kontrolltier nach etwa 30—60 Sekunden in starke Exzitation, die aber bei dem Coffeintier glatt unterdrückt wurde.

**Pyramidon — Aetherversuch.**

Die Behandlung der Versuchstiere mit Pyramidon, das in Mengen von 0,05—0,35 mg angewandt wurde, führte nicht, wie man erwarten sollte, zu einer Erregungswirkung. Es trat vielmehr deutliche Beruhigung ein, wie Schlüter ebenfalls nachwies. Die sonst für Morphinwirkung typische Erscheinung des steil aufgerichteten Schwänzchens kam in fast allen Fällen zur Beobachtung; ebenso häufig war auch das oben erwähnte Fallphänomen. Die Aetherexzitation wurde in allen Fällen, wo die Grenzdosis von 0,1 mg überschritten wurde, unterdrückt, ebenfalls die Ausgangsexzitation. Schlaf und Seitenlage traten nach 1—2 Minuten ein. Nach dem Aetherentzug boten die Tiere beim Laufen ein krampfartiges Bild. Die Versuchstiere sterben im Gegensatz zu den Schlüterschen Versuchen schon bei Dosen von 0,3 mg statt 0,45 mg, vielleicht infolge der relativen Kleinheit meiner Versuchstiere.

**Cardiazol — Aetherversuch.**

Das Bild, welches die mit Cardiazolmengen von 0,02—0,08 mg vorbehandelten Mäuse boten, hatte eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Zustandsbild der Pyramidontiere. Wie bei letzteren ist auch hier in vielen Fällen der Schwanz steil aufgerichtet. Ferner verharren die Tiere auf ihrem Platz, machen aber den Eindruck äußersten Angespanntseins und einer verhaltenen inneren Erregung. Die Bulbi traten hervor, die Atmung war leicht beschleunigt. Auch in diesen Versuchen zeigte sich nach Verätherung des Gefäßes keine Exzitation, wobei Voraussetzung war, daß die Cardiazoldosen groß genug waren. Die Grenzdosis betrug 0,05 mg. Der Narkoseschlaf trat nach wenigen Minuten ein. Eine Ausgangsexzitation wurde in keinem Falle festgestellt.

**Morphin — Aetherversuch.**

In diesem Versuch erwiesen sich Morphindosen von 0,1—0,25 mg als diejenigen Mengen, die einerseits eine deutliche Morphinwirkung erzeugten, andererseits aber nicht so groß waren, daß die Tiere infolge von Atemlähmung ad exitum kamen. Bei allen Tieren war einige Minuten nach der Injektion ein leichter Unruhe- und Erregungszustand festzustellen. In allen Fällen trat das bereits erwähnte Phänomen des steil aufgerichteten Schwänzchens in Erscheinung. Im Gegensatz zu den vorhergehenden Versuchen kam die Aetherexzitation immer voll zum Durchbruch. Während des Schlafes ging der Schwanz in Normalstellung zurück, um sich aber während der deutlichen Ausgangsexzitation wieder aufzurichten.

**Codein — Aetherversuch.**

Das Codeintier verhält sich nach Gaben von 0,1—0,15 mg deutlich ruhiger als das Kontrolltier. Die Atmung ist tief und etwas verlangsamt. Die Tiere bewegen sich nicht vom Fleck. Die Aetherexzitation wurde bei Codeinmengen, die oberhalb der Grenzdosis von 0,12 mg lagen, unterdrückt. Die Schmerzhaftigkeit der Versuchstiere war infolge der Codeinwirkung überall herabgesetzt.

**Strychnin — Aetherversuch.**

Strychnin wurde in Dosen von 0,0013—0,003 mg gegeben. Die Tiere zeigten zunächst dieselbe Lebhaftigkeit wie die Kontrolltiere, reagierten aber stärker auf Schreckreize. Nach durchweg 8 Minuten zeigten sich krampfartige Zustände, die je nach Höhe der Dosis verschieden schwer waren. Die Aetherexzitation trat bei höheren Dosen (von etwa 0,0018 mg an) nur andeutungsweise bzw. gar nicht ein, während in zwei Fällen, wo die Dosierung unterhalb der Grenzdosis lag, volle Aethererregung zu beobachten war. Nach der Aethergabe war in den meisten Fällen folgendes zu beobachten: das Strychnintier sprang im Moment des Einspritzens sofort wiederholt in rasch aufeinanderfolgenden, krampfartigen Sprüngen in die Höhe. Dieses ist aber nicht der eigentlichen Aetherexzitation gleichzusetzen, sondern durch den Schreckreiz des Einspritzens oder durch die plötzliche Verdunstungskälte zu erklären. Vergleiche mit dem Kontrolltier bewiesen, daß obiges Bild nicht als Exzitation zu werten ist. Eine Ausgangsexzitation wurde nicht beobachtet, wohl aber trat nach der völligen Ausatmung des Aethers der durch Strychnin erzeugte Krampfzustand ein.

Die in den Tabellen angeführten Fälle sind Musterbeispiele, die aus den gesamten Untersuchungsfällen herausgestellt wurden. Die Anzahl der gesamten Untersuchungen mit den jeweiligen Dosen sind jeweils unter den Tabellen vermerkt.

**Tabelle 1.**
Coffein. natr. benz. 2%ige Lösung.

| Gewicht | Dosis in mg pro g | Vorstadium | Aether auf 10 l | I. Exzitation | Seitenlage | II. Exzitation | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | 0,7 | lebhaft, normal | n. 16 ′ 0,8 ccm | fehlt | n. 2 ′ | fehlt | Exitus n. 9 ′ |
| 13 | 0,3 | n. 30 ′ Fallphänomen | n. 35 ′ 0,8 ccm | fehlt | n. 1,5 ′ | fehlt | |
| 15 | 0,2 | normal, lebhaft | n. 10 ′ 0,8 ccm | fehlt | n. 2 ′ | fehlt | |
| 16 | 0,15 | ruhig, n. 40 ′ Fallphänomen | n. 50 ′ 0,8 ccm | sehr schwach | n. 3 ′ | undeutlich | |
| 14 | 0,1 | still | n. 30 ′ 0,8 ccm | n. 1 ′ deutlich | keine | positiv | |

| Dosis in mg pro g: | 0,1 | 0,15 | 0,2 | 0,25 | 0,3 | 0,35 | 0,4 | 0,5 | 0,6 | 0,7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zahl der Fälle: | 9 | 12 | 7 | 5 | 8 | 10 | 1 | 1 | 1 | 1 |

**Tabelle 2.**
Pyramidon. 2%ige Lösung.

| Gewicht | Dosis in mg pro g | Vorstadium | Aether auf 10 l | I. Exzitation | Seitenlage | II. Exzitation | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | 0,3 | ruhig, Fallphänomen + | n. 18 ′ 0,8 ccm | keine | n. 2 ′ | fehlt | beim Laufen n. Aetherentzug krampfartiges Spreizen d. Extr. |
| 17 | 0,2 | ruhig-schläfrig, Schwanz steil | n. 9 ′ 0,8 ccm | keine | n. 1 ′ | fehlt | „ |
| 17 | 0,15 | „ | n. 11 ′ 0,8 ccm | keine | n. 1,5 ′ | fehlt | „ |
| 17 | 0,1 | ruhig, Fallphänomen + | n. 14 ′ 0,8 ccm | keine | n. 1,5 ′ | fehlt | „ |
| 14 | 0,05 | normal lebhaft | n. 12 ′ 0,8 ccm | deutlich | n. 2 ′ | erkennbar | — |

| Dosis in mg pro g: . . . . . | 0,05 | 0,075 | 0,1 | 0,15 | 0,2 | 0,25 | 0,3 | 0,35 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zahl der Fälle: . . . . . | 1 | 1 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 2 |

**Tabelle 3.**
Cardiazol. $^1/_2$%ige Lösung.

| Gewicht | Dosis in mg pro g | Vorstadium | Aether auf 10 l | I. Exzitation | Seitenlage | II. Exzitation | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 | 0,08 | ruhig, Atmung beschleunigt, n. 11 ′ leichte Krämpfe | n. 12 ′ 0,9 ccm | fehlt | n. 1,5 ′ | keine | |
| 17 | 0,06 | ruhiger als Kontrolltier, Schwanz steil | n. 12 ′ 0,9 ccm | fehlt | n. 2 ′ | fehlt | |
| 13 | 0,055 | stiller als Kontrolltier, Atmung beschleunigt | n. 14 ′ 0,9 ccm | fehlt | n. 2 ′ | fehlt | |
| 14 | 0,05 | ruhig, Bulbi treten hervor | n. 13 ′ 0,9 ccm | undeutlich | n. 6 ′ unruh. Schlaf | keine | |
| 14 | 0,02 | normal lebhaft | n. 12 ′ 0,9 ccm | deutlich | schläfrig, keine Seitenlage | erkennbar | |

| Dosis in mg pro g: . . . . . | 0,02 | 0,025 | 0,03 | 0,035 | 0,04 | 0,045 | 0,05 | 0,06 | 0,07 | 0,08 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zahl der Fälle: . . . . . | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 4 | 1 | 1 |

**Tabelle 4.**

Morphin. 1%ige Löung.

| Gewicht | Dosis in mg pro g | Vorstadium | Aether auf 10 l | I. Exzitation | Seitenlage | II. Exzitation | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17 | 0,25 | leichte Unruhe, Schwanz steil, Schmerzempfindlichkeit herabgesetzt | n. 15 ′ 0,9 ccm | stark + | n. 4 ′ plötzliche Seitenlage | deutlich | Nach Aetherentz. starker Opisthotonus, die krampfartig gespreizten hint. Extr. werden nachgeschl. |
| 13 | 0,2 | „ | n. 12 ′ 0,9 ccm | deutlich | n. 3,5 ′ | deutlich | „ |
| 17 | 0,18 | unruhiger als Kontrolltier | n. 15 ′ 0,9 ccm | stark + | n. 2,5 ′ | deutlich | deutl. lebhafter als Kontrolltier |
| 16 | 0,17 | „ | n. 12 ′ 0,9 ccm | deutlich | n. 4 ′ | positiv | „ |
| 16 | 0,1 | leichte Unruhe | n. 18 ′ 0,9 ccm | ziemlich stark | n. 1 ′ | positiv | „ |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Dosis in mg pro g: . . . . . | 0,1 | 0,17 | 0,18 | 0,2 | 0,25 |
| Zahl der Fälle: . . . . . | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 |

**Tabelle 5.**
Codein. 1%ige Lösung.

| Gewicht | Dosis in mg pro g | Vorstadium | Aether auf 10 l | I. Exzitation | Seitenlage | II. Exzitation | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22 | 0,15 | ruhiger als Kontrolltier, Atmung verlangsamt, Schmerzempfindlichkeit herabgesetzt | n. 12 ′ 0,9 ccm | keine | n. 2 ′ | keine | |
| 18 | 0,13 | „ | n. 13 ′ 0,9 ccm | keine | n. 1 ′ | keine | |
| 21 | 0,12 | tiefe Atmung, still | n. 12 ′ 0,9 ccm | schwach | n. 1,5 ′ | undeutlich | |
| 24 | 0,11 | „ | n. 11 ′ 0,9 ccm | erkennbar | n. 6 ′ | positiv | |
| 23 | 0,1 | „ | n. 12 ′ 0,9 ccm | deutlich | n. 3 ′ | deutlich | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Dosis in mg pro g: . . . . . | 0,1 | 0,12 | 0,13 | 0,15 |
| Zahl der Fälle: . . . . . | 2 | 1 | 2 | 2 |

**Tabelle 6.**

Strychnin. hydrochlor. 1 : 10 000.

| Gewicht | Dosis in mg pro g | Vorstadium | Aether auf 10 l | I. Exzitation | Seitenlage | II. Exzitation | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | 0,003 | Schreckhaftigkeit n. 3 ′ erhöht, beg. Krämpfe | n. 7 ′ 0,9 ccm | fehlt | n. 15 ′ Krampfzust. völl. gelöst | keine | n. Aetherentzug Durchbruch der Strychninkrämpfe |
| 23 | 0,002 | „ | n. 6 ′ 0,9 ccm | fehlt | n. 2 ′ | fehlt | „ |
| 19 | 0,0018 | stiller als Kontrolltier, schreckhaft ++ | n. 7 ′ 0,9 ccm | keine | n. 2 ′ | nicht erkennbar | „ |
| 20 | 0,0015 | n. 9 ′ beginnende Strychninwirkg. | n. 11 ′ 0,9 ccm | schwach | n. 1 ′ | eben erkennbar | „ |
| 21 | 0,001 | n. 8 ′ leichte Krämpfe | n. 15 ′ 0,9 ccm | deutlich | n. 2 ′ | deutlich | „ |

| Dosis in mg pro g: . . . . . | 0,001 | 0,0013 | 0,0015 | 0,0016 | 0,0018 | 0,002 | 0,003 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zahl der Fälle: . . . . . | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |

Um nun den Einfluß von Coffein, Pyramidon, Pernocton, Morphin, Codein und Strychnin auf die erregende Wirkung der Barbitursäuren zu prüfen, wurde als ein Vertreter dieser Gruppe das Pernocton gewählt, dessen Anwendung in einer Dosierung erfolgte, die ein deutliches Wirksamwerden erkennen ließ, was bei den von mir gewählten Dosen nach etwa 6—7 Minuten der Fall war. Die Tiere wurden nach dieser Zeit stark schmerzüberempfindlich und schreckhaft und fielen nach weiteren 6—7 Minuten in tiefen Schlaf mit Seitenlage. Die Versuchsanordnung war bei diesen Versuchen derart, daß den Tieren zunächst eine Menge von einem der oben genannten Mittel subkutan in Dosen injiziert wurde, die mit Sicherheit das Aetherexzitationsstadium unterdrückten. Nach dem Wirksamwerden des jeweiligen Mittels kam das Pernocton in Dosen von 0,07—0,08 mg ebenfalls subkutan zur Injektion.

Die Versuchsergebnisse zeigten, daß die Pernoctonübererregbarkeit nicht wesentlich beeinflußt wurde. Eine Ausnahme machten die Morphium- und Codeinversuche, in denen die Pernoctonübererregbarkeit deutlich herabgesetzt war, wie schon Silver[8]) bei seinen Versuchen an Kaninchen feststellte. Eine Herabsetzung der Schmerzübererregbarkeit durch Coffein und Cardiazol, die Silver ebenfalls im Kaninchenversuche beobachtete, zeigte sich bei meinen Versuchen nicht. Zur Kontrolle wurden deshalb einige Kaninchen mit Cardiazol und Pyramidon vorbehandelt. Es gelang aber auch hier nicht, die Befunde Silvers zu bestätigen.

**Coffein — Pernoctonversuch.**

Nach Injektion einer Coffeinmenge von 0,2 bzw. 0,3 mg wurde zunächst Eintritt der vollen Wirkung abgewartet und dann 0,08 mg Pernocton subkutan injiziert. Nach 3—4 Min. trat leichtes Taumeln ein, das von intermittierenden Krampfzuständen abgelöst wurde Schmerz- und Schrecküberregbarkeit waren stark gesteigert. Die Coffeintiere schliefen 4 Min. vor den Kontrolltieren ein und blieben während des Schlafs gegen Schmerzreize stark übererregbar.

**Pyramidon — Pernoctonversuch.**

Sobald der typische Pyramidonzustand nach einer Gabe von 0,15 bzw. 0,2 mg Pyramidon bemerkbar war, kamen wiederum 0,08 mg Pernocton zur Injektion. Nach wenigen Minuten wurden die Tiere still und schläfrig und zeigten gleichzeitig eine starke Schmerzübererregbarkeit, die sich von der des Kontrolltieres kaum unterschied. Die

[8]) Silver: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 158, S. 219, 1930.

Tiere schliefen einige Minuten vor dem Kontrolltier ein. Nach 35 Min. ließ sich noch eine ausgesprochen starke Schmerzübererregbarkeit nachweisen.

**Cardiazol — Pernoctonversuch.**

Auch die Cardiazoltiere, denen Mengen von 0,1, 0,06 und 0,05 mg gegeben wurden, bekamen nach der üblichen Pernoctoninjektion den typischen Pernoctonzustand. Sie zeigten also die typische Uebererregbarkeit gegen Schmerzreize, die noch nach 60′ voll bestand.

**Morphin — Pernoctonversuch.**

Während beim Morphin — Aetherversuch die Aethererregung nicht unterdrückt werden konnte, zeigte sich, daß umgekehrt die durch Pernocton hervorgerufene Schmerzübererregbarkeit durch das Morphin fast völlig herabgesetzt wurde. Nachdem die morphinisierten Tiere 0,08 mg Pernocton injiziert bekommen hatten, ließen sich nach einiger Zeit kaum Schmerzreaktionen auslösen. Nur mittels der von Hesse[9]) angegebenen Methode der Schmerzprüfung, nämlich durch Klemmen der Analschleimhaut, was beim Normaltier äußerst schmerzhaft empfunden wird, konnte noch eben eine leichte Abwehrreaktion festgestellt werden.

**Codein — Pernoctonversuch.**

Die Ergebnisse dieses Versuches unterschieden sich nur unwesentlich von denen des Morphin — Pernoctonversuches. Die Schmerzreaktion war nach 12—13 Minuten nahezu erloschen. Die Versuchstiere waren vorbehandelt mit 0,1 bzw. 0,15 mg Codein und 0,08 mg Pernocton. Der Pernoctonschlaf war nur leicht. Das Tier ging nicht wie sonst in Seitenlage.

**Strychnin — Pernoctonversuch.**

Gegeben wurden Strychninmengen von 0,0013 und 0,002 mg und Pernocton wie üblich 0,08 mg. Die Beurteilung der Versuchsergebnisse war zunächst deshalb etwas schwierig, weil die durch Strychnin erzeugte Krampfbereitschaft es sehr schwer möglich machte, die Reaktion auf einen Schmerzreiz in dem Sinne zu deuten, daß nun tatsächlich ein starker Schmerzreflex vorlag oder die Auslösung von Strychninkrämpfen, die aber auch durch leichte Berührung oder Schreckreize hervorgerufen sein kann. Wahrscheinlich handelte es sich um einen Zustand, der einer Summation von Strychnin- und Pernoctonwirkung entsprach. Daß die Tiere tatsächlich schmerzempfindlich waren, wurde

[9]) Hesse: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 158, S. 233, 1930.

dadurch wahrscheinlich, daß bei genauer Beobachtung das Reaktionsbild auf verschieden starke Reize auch unterschiedlich war. So löste beispielsweise das Klemmen der Analschleimhaut eine merklich stärkere Reaktion aus als das Kneifen der Schwanzspitzen, was ein hinreichender Beweis dafür sein dürfte, daß durch Strychnin die Schmerzübererregbarkeit nicht herabgesetzt wird. Die Summation von Strychnin- und Pernoctonwirkung zeigte sich auch besonders von dem Zeitpunkt an, wo das Pernocton mit seiner schlafmachenden Wirkung die Versuchstiere zum Schlaf in Seitenlage zwang. Durch den Berührungsreiz des In-Seitenlage-gehens wurden nun wieder starke Strychninkrämpfe ausgelöst. Dieser Kampf zwischen Pernocton- und Strychninwirkung wiederholte sich nun eine Zeitlang, bis zuletzt jedoch die Schlafmittelwirkung des Pernoctons die Strychninkrämpfe für immer längere Zeitabschnitte unterbrach.

**Tabelle 7.**

Coff. natr. benz. 2%ige Lösung. 0,5%ige Pernoctonlösung subk.

| Gewicht | Dosis in mg pro g | Vorstadium | Pernocton | Uebererregbarkeit | Schlaf | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 23 | 0,3 | normal lebhaft u. schmerzempfindlich | n. 15 ′ 0,08 g | n. 3 ′ Abwechseln v. exzit. Laufen u. Krämpfen, starke Schmerzreaktion | n. 8 ′, starke Schmerzreaktion noch n. 40 ′. | |
| 19 | 0,2 | normal lebhaft | n. 20 ′ 0,08 g | n. 4 ′ Beginn der Schmerzübererregbark., Schreckhaftigk. erhöht | n. 8 ′ | |

**Tabelle 8.**

2%ige Pyramindonlösung und 0,5%ige Pernoctonlösung.

| Gewicht | Dosis in mg pro g | Vorstadium | Pernocton | Uebererregbarkeit | Schlaf | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 26 | 0,2 | still, Schmerzempfindlichkeit normal | n. 12 ′ 0,08 g | n. 5 ′ Schmerzüber-erregbarkeit stärker als b. Kontrolltier | n. 12 ′, Schmerz, Uebererregbark. deutl. noch n. 40 ′ | Schlafdauer länger als beim Kontrolltier |
| 23 | 0,15 | ruhiger als Kontrolltier, normale Schmerzempfindlichkeit | n. 10 ′ 0,08 g | n. 7 ′ Unruhe u. starke Schmerzübererregbark. | n. 11 ′, Schmerzreaktion n. 35 ′ stark | „ |

**Tabelle 9.**

0,5%ige Cardiazollösung und 0,5%ige Pernoctonlösung.

| Gewicht | Dosis in mg pro g | Vorstadium | Pernocton | Uebererregbarkeit | Schlaf | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 27 | 0,1 | latenter Erregungszustand, normale Schmerzempfindlichkeit | n. 10 ′ 0,08 g | n. 6 ′ Schmerzreaktion stark | n. 13 ′, Schmerzübererregbarkeit n. 60 ′ deutlich | |
| 28 | 0,06 | „ | n. 11 ′ 0,08 g | n. 7 ′ leichte Krämpfe, deutl. Schmerzreaktion | n. 14 ′, Schmerzempfindlichkeit bleibt stark gesteigert | |

**Tabelle 10.**

1%ige Morphinlösung und 0,5%ige Pernoctonlösung.

| Gewicht | Dosis in mg pro g | Vorstadium | Pernocton | Uebererregbarkeit | Schlaf | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | 0,1 | n. 6 ′ deutliche Morphinwirk., Schmerzreaktion fast aufgehoben | n. 10 ′ 0,08 g | Schmerzreakt. fast erloschen, vor d. Einschl. taumelnder Gang | n. 20 ′, Schmerzreaktion negativ | |
| 19 | 0,05 | „ | n. 11 ′ 0.08 g | „ | n. 13 ′, Schmerzreakt. erloschen | |

**Tabelle 11.**

1%ige Codeinlösung und 0,5%ige Pernoctonlösung.

| Gewicht | Dosis in mg pro g | Vorstadium | Pernocton | Uebererregbarkeit | Schlaf | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 26 | 0,15 | ruhiger als Kontrolltier, Schmerzhaftigkeit herabgesetzt | n. 19 ′ 0,08 g | Läuft zunächst erregt umher, Abnahme der Schmerzhaftigkeit | n. 10 ′, intensivster Schmerzreiz löst keine Reaktion aus | |
| 26 | 0,1 | ruhig, herabgesetzte Atmung, Abnehmen der Schmerzempfindlichkeit | n. 15 ′ 0,08 g | kaum Schmerzreaktion auszulösen n. 6 ′ | n. 17 ′, keine Seitenlage, Schmerzempfindlichk. erloschen | |

**Tabelle 12.**

Strychnin. hydrochlor. 1 : 10 000 und 0,5%ige Pernoctonlösung.

| Gewicht | Dosis in mg pro g | Vorstadium | Pernocton | Uebererregbarkeit | Schlaf | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 19 | 0,002 | n. 2,5 ′ Beginn der Strychninkrämpfe | n. 3 ′ 0,08 g | starke Strychninkrämpfe nach 3,5 ′, Schmerzempfindlichk. nachweisb. | n. 8 ′, Versuch d. Seitenlage, Schmerzüberregbarkeit + | Pernocton und Strychnin bekämpfen sich in ihrer Wirkung, wobei abwechselnd eine von beiden stärker zum Durchbruch kommt |
| 17 | 0,0015 | n. 3 ′ leichte Krämpfe | n. 4 ′ 0,08 g | n. 6 ′ starke Krämpfe, Schmerzempfindlichkeit vorhanden | Versuch d. Seitenlage n. 17 ′, Schmerzüberregbarkeit + | „ |

## Zusammenfassung.

Es wurde untersucht, in welcher Weise die Erregungswirkung des Aethers und des Pernoctons an Mäusen durch eine Reihe von erregenden Giften verändert wurde. Coffein, Pyramidon, Cardiazol, Codein und Strychnin unterdrücken die Aetherexzitation bei Mäusen. Das trifft nur für Gaben dieser Mittel zu, die für sich allein schon toxisch wirken. Nur Morphin ist ohne Einfluß.

Die Reflexübererregbarkeit auf Schmerzreize nach Pernocton wird nur durch Morphin und Codein, nicht aber durch die übrigen untersuchten Stoffe unterdrückt. Die Unterschiede im Verhalten dürften darauf beruhen, daß Aether eine zerebrale Erregung macht, während die Reflexübererregbarkeit durch Pernocton auf eine Einwirkung auf das Rückenmark zu beziehen ist. Von Bedeutung ist lediglich die geübte Unterdrückung der Reflexübererregbarkeit nach Pernocton durch Morphin.

## Lebenslauf.

Am 22. April 1912 wurde ich, Werner Müllmann, als Sohn des Kapitäns Johannes Müllmann und seiner Ehefrau Anna, geb. Roose, zu Papenburg a. d. Ems geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule kam ich auf das Realgymnasium meiner Vaterstadt, wo ich im März 1931 die Reifeprüfung ablegte. Darauf begann ich das Medizinstudium und besuchte in der Folgezeit die Universitäten in Münster, Kiel und München. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Juli 1933 an der Universität Münster. Dortselbst schloß ich mein Studium am 15. Dezember 1936 mit dem Medizinischen Staatsexamen ab. Seit dem 15. Januar 1937 bin ich als Medizinalpraktikant auf der Internen Abteilung des Städt. Krankenhauses in Wilhelmshaven tätig.